

29. 3. 2004

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

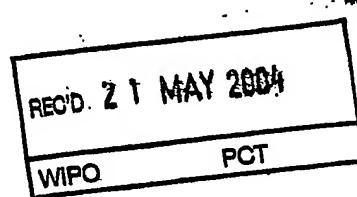
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年11月25日

出願番号
Application Number: 特願2003-393893
[ST. 10/C]: [JP2003-393893]

出願人
Applicant(s): 日産化学工業株式会社

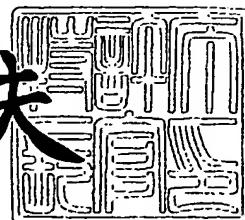


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 4月30日

特許長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2004-3037473

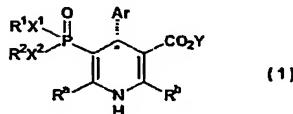
【書類名】 特許願
【整理番号】 4618000
【提出日】 平成15年11月25日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07F 9/59
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県さいたま市西堀4丁目11の7の628
 【氏名】 古川 泰司
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 日産化学工業株式会社
 内
 【氏名】 増田 幸則
【特許出願人】
 【識別番号】 000003986
 【氏名又は名称】 日産化学工業株式会社
 【代表者】 藤本 修一郎
 【電話番号】 047-465-1120
【先の出願に基づく優先権主張】
 【出願番号】 特願2003- 90916
 【出願日】 平成15年 3月28日
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 005212
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

式(1)

【化1】



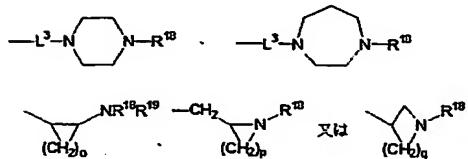
[式中、R¹及びR²は、それぞれ独立して、C₁～6アルキル基（該C₁～6アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁～6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）、C₂～6アルケニル基又はC₂～6アルキニル基（該C₂～6アルケニル基及びC₂～6アルキニル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁～6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）若しくは-L¹-NR³R⁴（R³及びR⁴は、それぞれ独立して、C₁～6アルキル基（該C₁～6アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁～6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）又はフェニル基（該フェニル基は、C₁～6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）を意味し、L¹は、C₂～6アルキレン基（該C₂～6アルキレン基は、C₁～3アルキル基又はフェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、C₁～3アルキル基又はC₁～3アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。）によって任意に置換されていてもよい。）を意味する。）を意味するか又は、R¹及びR²が一緒になって-CR⁵R⁶-CR⁷R⁸-、-CR⁵R⁶-CR⁷R⁸-CR⁹R¹⁰-若しくは-CR⁵R⁶-CR⁷R⁸-CR⁹R¹⁰-CR¹¹R¹²-（R⁵～R¹²は、それぞれ独立して、水素原子若しくはC₁～6アルキル基を意味するか又は何れか2つが一緒になって置換している炭素原子と共に5、6又は7員環を形成してもよい。）を意味し、X¹及びX²は、それぞれ独立して、O又はNR¹³（R¹³は、水素原子又はC₁～6アルキル基を意味する。）を意味し、

Arは、フェニル基、ピリジル基、フリル基又は2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基（該フェニル基、ピリジル基、フリル基及び2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基は、NO₂、CF₃、Br、Cl、F、R（Rは、C₁～20アルキル基を意味する。）、OH、OR¹⁴（R¹⁴は、C₁～6アルキル基を意味する。）、OCHF₂、COOR¹⁴、NH₂、NHR¹⁴、NR¹⁴R¹⁵（R¹⁵は、C₁～6アルキル基を意味する。）、CONH₂、CONHR¹⁴、CONR¹⁴R¹⁵、COSR¹⁴、SR¹⁴、S(O)R¹⁴、S(O)₂R¹⁴、SO₃H、SO₃R¹⁴、SO₂NH₂、SO₂NHR¹⁴、SO₂NR¹⁴R¹⁵、CN及びフェニルオキシ基の中から選択された1個又は2個の置換基によって任意に置換されてもよい。）を意味し、

R^a及びR^bは、それぞれ独立して、C₁～6アルキル基、-L²-NR¹⁶R¹⁷（R¹⁶及びR¹⁷は、それぞれ独立して、水素原子、C₁～6アルキル基（該C₁～6アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁～6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）又はフェニル基（該フェニル基は、C₁～6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）を意味し、L²は、C₂～6アルキレン基（該C₂～6アルキレン基は、C₁～3アルキル基又はフェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、C₁～3アルキル基又はC₁～3アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。）によって任意に置換されていてもよい。）を意味する。）、CH₂O-L²-NR¹⁶R¹⁷、Ar¹（Ar¹は、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、C₁～3アルキル基又はC₁～3アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。）を意味する。）、CH=CHAR¹、CH₂CH(OH)Ar¹、CHO、CN、CH₂OH、CH₂OR¹⁶、-L²-N(CH₂CH₂)₂NR¹⁶又はNR¹⁶R¹⁷を意味し、Yは、C₁～20アルキル基（該C₁～20アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁～6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）、C₂～6アルケニル基又はC₂～6アルキニル基（該C₂～6アルケニル基及びC₂～6アルキニル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁～6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）、-L³-NR¹⁸R¹⁹（R¹⁸

¹⁸及びR¹⁹は、それぞれ独立して、C₁-6アルキル基（該C₁-6アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてよい。）で置換されていてよい。）又はフェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてよい。）を意味し、L³は、C₂-6アルキレン基（該C₂-6アルキレン基は、C₁-3アルキル基又はフェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、C₁-3アルキル基又はC₁-3アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。）によって任意に置換されていてよい。）を意味する。）、

【化2】

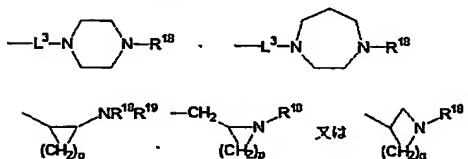


(o及びpは、それぞれ独立して3又は4を意味し、qは、1、2又は3を意味する。)を意味し、*は、Rの絶対配置を意味する。]で表される光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項2】

Yが-L³-NR¹⁸R¹⁹ (R¹⁸及びR¹⁹は、それぞれ独立して、C₁-6アルキル基（該C₁-6アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてよい。）で置換されていてよい。）又はフェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてよい。）を意味し、L³は、C₂-6アルキレン基（該C₂-6アルキレン基は、C₁-3アルキル基又はフェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、C₁-3アルキル基又はC₁-3アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。）によって任意に置換されていてよい。）を意味する。)

【化3】



(o及びpは、それぞれ独立して3又は4を意味し、qは、1、2又は3を意味する。)であり、R^aがC₁-6アルキル基である請求項1に記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項3】

R^bがC₁-6アルキル基、CN又はNH₂である請求項2に記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項4】

Yが、C₁-20アルキル基（該C₁-20アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてよい。）、C₂-6アルケニル基又はC₂-6アルキニル基（該C₂-6アルケニル基及びC₂-6アルキニル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてよい。）で置換されていてよい。）で置換されていてよい。）で置換されていてよい。）であり、R^bが、-L²-NR¹⁶R¹⁷ (R¹⁶及びR¹⁷は、それぞれ独立して、水素原子、C₁-6アルキル基（該C₁-6アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子

で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) 又はフェニル基 (該フェニル基は、C₁ - 6 アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) を意味し、L²は、C₂ - 6 アルキレン基 (該C₂ - 6 アルキレン基は、C₁ - 3 アルキル基又はフェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、C₁ - 3 アルキル基又はC₁ - 3 アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。) によって任意に置換されていてもよい。) を意味する。) 、CH₂O-L²-NR¹⁶R¹⁷又は-L²-N(CH₂CH₂)₂NR¹⁶であり、R^aがC₁ - 6 アルキル基である請求項1に記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項5】

R¹及びR²が、それぞれ独立に、C₁ - 6 アルキル基 (該C₁ - 6 アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、C₁ - 6 アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) 、C₂ - 6 アルケニル基又はC₂ - 6 アルキニル基 (該C₂ - 6 アルケニル基及びC₂ - 6 アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、C₁ - 6 アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) であるか又はR¹及びR²が一緒になって-CR⁵R⁶-CR⁷R⁸-、-CR⁵R⁶-CR⁷R⁸-CR⁹R¹⁰-又は-CR⁵R⁶-CR⁷R⁸-CR⁹R¹⁰-CR¹¹R¹²- (R⁵ ~ R¹²は、それぞれ独立して、水素原子若しくはC₁ - 6 アルキル基を意味するか又は何れか2つが一緒になって置換している炭素原子と共に5、6又は7員環を形成してもよい。) であり、X¹及びX²が、共にOである請求項2、3又は4に記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項6】

A_rが、フェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル又は2, 3-ジクロロフェニルである請求項5に記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項7】

R¹及びR²が一緒になって-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-であり、X¹及びX²が共にOであり、A_rが3-ニトロフェニルであり、R^a及びR^bが共にメチルであり、Yが2-[ベンジル(フェニル)アミノ]エチルである請求項6記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項8】

請求項1~7の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する医薬。

【請求項9】

請求項1~7の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、T型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の治療薬又は予防薬。

【請求項10】

請求項1~7の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心肥大治療薬又は予防薬。

【請求項11】

請求項1~7の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心不全治療薬又は予防薬。

【請求項12】

請求項1~7の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心筋症治療薬又は予防薬。

【請求項13】

請求項1~7の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心房細動治療薬又は予防薬。

【請求項14】

請求項1～7の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、頻脈性不整脈治療薬又は予防薬。

【請求項15】

請求項1～7の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、動脈硬化治療薬又は予防薬。

【請求項16】

請求項1～7の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎炎治療薬又は予防薬。

【請求項17】

請求項1～7の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎症治療薬又は予防薬。

【請求項18】

請求項1～7の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎障害治療薬又は予防薬。

【請求項19】

請求項1～7の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎不全治療薬又は予防薬。

【請求項20】

請求項1～7の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、浮腫治療薬又は予防薬。

【請求項21】

請求項1～7の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、炎症治療薬又は予防薬。

【請求項22】

請求項1～7の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、高アルドステロン血症治療薬又は予防薬。

【請求項23】

請求項1～7の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、神経因性疼痛治療薬又は予防薬。

【請求項24】

請求項1～7の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、てんかん治療薬又は予防薬。

【書類名】明細書

【発明の名称】T型カルシウムチャネル阻害剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジヒドロピリジン環4位の絶対配置がR配置の光学活性ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体であるT型カルシウムチャネル阻害剤に関するものであり、又、T型カルシウムチャネル阻害剤が有効な疾患の治療薬又は予防薬に関するものである。

【背景技術】

【0002】

ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体（ラセミ体）は、経口抗高血圧作用を示し、狭心症、脳血管障害、高血圧症などの循環器系疾患の改善に有効であることが知られている（例えば、特許文献1～7参照。）。

【0003】

上記の効果は、主にL型カルシウムチャネル阻害作用に基づく血管拡張作用によるものであり、他の数多くの1,4-ジヒドロピリジン誘導体をはじめとするL型カルシウム拮抗薬と同様である。

【0004】

近年、ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体の代表的な化合物であるエホニジビン（ラセミ体）は、L型カルシウムチャネル阻害作用の他に、T型カルシウムチャネル阻害作用をも併せ持つことが発見された（例えば、非特許文献1参照。）。

【0005】

T型カルシウムチャネルの活性化は、心肥大（例えば、非特許文献2参照。）、心不全（例えば、非特許文献2参照。）、心筋症（例えば、非特許文献3参照。）、心房細動をはじめとする頻脈性不整脈（例えば、非特許文献4参照。）、動脈硬化（例えば、非特許文献5参照。）、腎炎・腎症をはじめとする腎障害（例えば、非特許文献6参照。）、腎不全（例えば、非特許文献6参照。）、炎症および浮腫（例えば、非特許文献7参照。）、高アルドステロン血症（例えば、非特許文献8参照。）、神經因性疼痛（例えば、非特許文献9参照。）、てんかん（例えば、非特許文献10参照。）の発症に関与すると報告されており、従って、T型カルシウムチャネル阻害剤は、これらの疾患の治療又は予防に有効と考えられる。

【特許文献1】特開昭61-30591号公報

【特許文献2】特開昭60-69089号公報

【特許文献3】特開平01-275591号公報

【特許文献4】特開昭61-63688号公報

【特許文献5】特開昭63-233992号公報

【特許文献6】特開昭62-169795号公報

【特許文献7】特開昭62-169796号公報

【非特許文献1】Masumiya H et al.: Eur J Pharmacol 335, p.15-21 (1997)

【非特許文献2】Mulder P et al.: J Am Coll Cardiol 29, p.416-421 (1997)

【非特許文献3】Villame J et al.: Cardiovasc Drugs Ther 15, p.41-48 (2001)

【非特許文献4】Fareh S et al.: Circulation 100, p.2191-2197 (1999)

【非特許文献5】Noll G and Luscher TF: Cardiology 89, p.10-15 (1998)

【非特許文献6】Baylis C et al.: Am J Kidney Dis 38 p.1292-1297 (2001)

【非特許文献7】Bilici D et al.: Pharmacol Res 44, p.527-531 (2001)

【非特許文献8】Lenglet S et al.: Endocrinology 143, p.1748-60 (2002)

【非特許文献9】McCallum JB et al.: Anesthesiology 98, p.209-216 (2003)

【非特許文献10】Porcelli DM et al.: J Neurophysiol 89, p.177-185 (2003)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかし、エホニジピン（ラセミ体）をはじめとするジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体（ラセミ体）は、上記の疾患を治療する上で、L型カルシウムチャネル阻害作用に基づく強い血管拡張作用や心機能への影響が治療する際の阻害要因となる可能性があり、又、血管拡張作用に基づく頭痛、ほてり、めまい、浮腫等の発生など、生活の質（Quality of Life）の低下を招く可能性があることが危惧される。

【0007】

以上のことより、上記疾患の治療薬として、L型カルシウムチャネル阻害作用が弱いか又は殆どL型カルシウムチャネル阻害作用を示さない、T型カルシウムチャネル阻害剤を見いだすことができれば、非常に有用であると考えられる。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、上記の課題を解決するために銳意検討した結果、ジヒドロピリジン環4位の絶対配置がR配置の光学活性ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体が、弱いか又は殆どL型カルシウムチャネル阻害作用を示さず、T型カルシウムチャネルに選択性的な阻害作用を示すことを見いだし、本発明を完成させた。

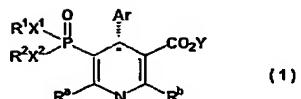
【0009】

即ち、本発明は、

1. 式(1)

【0010】

【化1】



【0011】

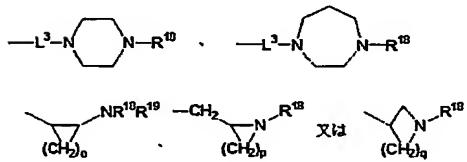
[式中、R¹及びR²は、それぞれ独立して、C₁-6アルキル基（該C₁-6アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されているてもよい。）、C₂-6アルケニル基又はC₂-6アルキニル基（該C₂-6アルケニル基及びC₂-6アルキニル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されているてもよい。）で置換されているてもよい。）で置換されているてもよい。）若しくは-L¹-NR³R⁴（R³及びR⁴は、それぞれ独立して、C₁-6アルキル基（該C₁-6アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されているてもよい。）で置換されているてもよい。）又はフェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されているてもよい。）を意味し、L¹は、C₂-6アルキレン基（該C₂-6アルキレン基は、C₁-3アルキル基又はフェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、C₁-3アルキル基又はC₁-3アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。）によって任意に置換されてもよい。）によって任意に置換されてもよい。）を意味する。）を意味するか又は、R¹及びR²が一緒になって-CR⁵R⁶-CR⁷R⁸-、-CR⁵R⁶-CR⁷R⁸-CR⁹R¹⁰-若しくは-CR⁵R⁶-CR⁷R⁸-CR⁹R¹⁰-CR¹¹R¹²-（R⁵～R¹²は、それぞれ独立して、水素原子若しくはC₁-6アルキル基を意味するか又は何れか2つが一緒になって置換している炭素原子と共に5、6又は7員環を形成してもよい。）を意味し、X¹及びX²は、それぞれ独立して、O又はNR¹³（R¹³は、水素原子又はC₁-6アルキル基を意味する。）を意味し、

Arは、フェニル基、ピリジル基、フリル基又は2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基（該フェニル基、ピリジル基、フリル基及び2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基は、NO₂、CF₃、Br、Cl、F、R（Rは、C₁-20アルキル基を意味する。）、OH、OR¹⁴（R¹⁴は、C₁-6アルキル基を意味する。）、OCHF₂、COOR¹⁴、NH₂、NHR¹⁴、NR¹⁴R¹⁵（R¹⁵は、C₁-6アルキル基を意味する。）、CONH₂、CONHR¹⁴、CONR¹⁴R¹⁵、COSR¹⁴、SR¹⁴、S(O)R¹⁴、S(O)₂R¹⁴、SO₃H、SO₃R¹⁴、SO₂NH₂、SO₂NHR¹⁴、SO₂NR¹⁴R¹⁵、CN及びフェニルオキシ基の中から選択された1個又は2個の置換基によって任意に置換されてもよい。）を意味し、

R^a 及び R^b は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基、 $-L^2-NR^{16}R^{17}$ (R^{16} 及び R^{17} は、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) 又はフェニル基 (該フェニル基は、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) を意味し、 L^2 は、 C_{2-6} アルキレン基 (該 C_{2-6} アルキレン基は、 C_{1-3} アルキル基又はフェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基又は C_{1-3} アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。) によって任意に置換されていてもよい。) を意味する。)、 $CH_2O-L^2-NR^{16}R^{17}$ 、 Ar^1 (Ar^1 は、フェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基又は C_{1-3} アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。) を意味する。)、 $CH=CHAR^1$ 、 $CH_2CH(OH)Ar^1$ 、 CHO 、 CN 、 CH_2OH 、 CH_2OR^{16} 、 $-L^2-N(CH_2CH_2)_2NR^{16}$ 又は $NR^{16}R^{17}$ を意味し、 Y は、 C_{1-20} アルキル基 (該 C_{1-20} アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、 C_{2-6} アルケニル基又は C_{2-6} アルキニル基 (該 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。)、 $-L^3-NR^{18}R^{19}$ (R^{18} 及び R^{19} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) 又はフェニル基 (該フェニル基は、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) を意味し、 L^3 は、 C_{2-6} アルキレン基 (該 C_{2-6} アルキレン基は、 C_{1-3} アルキル基又はフェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基又は C_{1-3} アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。) によって任意に置換されていてもよい。) を意味する。)、

【0012】

【化2】



【0013】

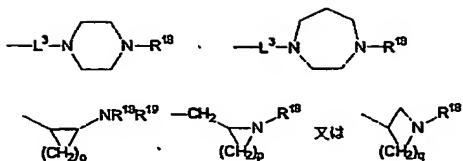
(o 及び p は、それぞれ独立して 3 又は 4 を意味し、 q は、1、2 又は 3 を意味する。) を意味し、* は、R の絶対配置を意味する。] で表される光学活性 1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャネル阻害剤。

【0014】

2. Y が $-L^3-NR^{18}R^{19}$ (R^{18} 及び R^{19} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) 又はフェニル基 (該フェニル基は、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) を意味し、 L^3 は、 C_{2-6} アルキレン基 (該 C_{2-6} アルキレン基は、 C_{1-3} アルキル基又はフェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基又は C_{1-3} アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。) によって任意に置換されていてもよい。) を意味する。)、

【0015】

【化3】



【0016】

(o及びpは、それぞれ独立して3又は4を意味し、qは、1、2又は3を意味する。)であり、R^aがC₁-6アルキル基である1.に記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【0017】

3. R^bがC₁-6アルキル基、CN又はNH₂である2.に記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【0018】

4. Yが、C₁-20アルキル基（該C₁-20アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）、C₂-6アルケニル基又はC₂-6アルキニル基（該C₂-6アルケニル基及びC₂-6アルキニル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）であり、R^bが、-L²-NR¹⁶R¹⁷（R¹⁶及びR¹⁷は、それぞれ独立して、水素原子、C₁-6アルキル基（該C₁-6アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）又はフェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）を意味し、L²は、C₂-6アルキレン基（該C₂-6アルキレン基は、C₁-3アルキル基又はフェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、C₁-3アルキル基又はC₁-3アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。）によって任意に置換されていてもよい。）を意味する。）、CH₂O-L²-NR¹⁶R¹⁷又は-L²-N(CH₂CH₂)₂NR¹⁶であり、R^aがC₁-6アルキル基である1.に記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【0019】

5. R¹及びR²が、それぞれ独立に、C₁-6アルキル基（該C₁-6アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）、C₂-6アルケニル基又はC₂-6アルキニル基（該C₂-6アルケニル基及びC₂-6アルキニル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）であるか又はR¹及びR²が一緒になって-CR⁵R⁶-CR⁷R⁸-、-CR⁵R⁶-CR⁷R⁸-CR⁹R¹⁰-又は-CR⁵R⁶-CR⁷R⁸-CR⁹R¹⁰-CR¹¹R¹²-（R⁵～R¹²は、それぞれ独立して、水素原子若しくはC₁-6アルキル基を意味するか又は何れか2つが一緒になって置換している炭素原子と共に5、6又は7員環を形成してもよい。）であり、X¹及びX²が、共にOである2.、3.又は4.に記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【0020】

6. Arが、フェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル又は2, 3-ジクロロフェニルである5.に記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【0021】

7. R^1 及び R^2 が一緒にあって $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ であり、 X^1 及び X^2 が共に O であり、 Ar が 3-ニトロフェニルであり、 R^a 及び R^b が共にメチルであり、 Y が 2-[ベンジル(フェニル)アミノ]エチルである 6. に記載の光学活性 1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T型カルシウムチャネル阻害剤。

【0022】

8. 1. ~ 7. の何れかに記載の T型カルシウムチャネル阻害剤を含有する医薬。

【0023】

9. 1. ~ 7. の何れかに記載の T型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、 T型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の治療薬又は予防薬。

【0024】

10. 1. ~ 7. の何れかに記載の T型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心肥大治療薬又は予防薬。

【0025】

11. 1. ~ 7. の何れかに記載の T型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心不全治療薬又は予防薬。

【0026】

12. 1. ~ 7. の何れかに記載の T型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心筋症治療薬又は予防薬。

【0027】

13. 1. ~ 7. の何れかに記載の T型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心房細動治療薬又は予防薬。

【0028】

14. 1. ~ 7. の何れかに記載の T型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、頻脈性不整脈治療薬又は予防薬。

【0029】

15. 1. ~ 7. の何れかに記載の T型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、動脈硬化治療薬又は予防薬。

【0030】

16. 1. ~ 7. の何れかに記載の T型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎炎治療薬又は予防薬。

【0031】

17. 1. ~ 7. の何れかに記載の T型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎症治療薬又は予防薬。

【0032】

18. 1. ~ 7. の何れかに記載の T型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎障害治療薬又は予防薬。

【0033】

19. 1. ~ 7. の何れかに記載の T型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎不全治療薬又は予防薬。

【0034】

20. 1. ~ 7. の何れかに記載の T型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、浮腫治療薬又は予防薬。

【0035】

21. 1. ~ 7. の何れかに記載の T型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、炎症治療薬又は予防薬。

【0036】

22. 1. ~ 7. の何れかに記載の T型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、高アルドステロン血症治療薬又は予防薬。

【0037】

23. 1. ~ 7. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、神経因性疼痛治療薬又は予防薬。

【0038】

24. 1. ~ 7. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、てんかん治療薬又は予防薬。

を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0039】

以下、更に詳細に本発明を説明する。

【0040】

尚、本明細書中、「n」はノルマルを、「i」はイソを、「s」はセカンダリーを、「t」はターシャリーを、「c」はシクロを意味する。

【0041】

本明細書中に記載する各置換基を説明する。

【0042】

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

【0043】

C₁₋₃アルキル基としては、直鎖、分岐もしくはC₃シクロアルキル基であってよく、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル及びc-プロピル等が挙げられる。

【0044】

C₁₋₆アルキル基としては、直鎖、分岐もしくはC₃₋₆シクロアルキル基であってよく、例えば、上記C₁₋₃アルキル基に挙げた置換基に加えて、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、c-ブチル、n-ペンチル、1-メチル-n-ブチル、2-メチル-n-ブチル、3-メチル-n-ブチル、1, 1-ジメチル-n-ブロピル、c-ペニチル、2-メチル-c-ブチル、n-ヘキシル、1-メチル-n-ペニチル、2-メチル-n-ペニチル、1, 1-ジメチル-n-ブチル、1-エチル-n-ブチル、1, 1, 2-トリメチル-n-ブロピル、c-ヘキシル、1-メチル-c-ペニチル、1-エチル-c-ブチル及び1, 2-ジメチル-c-ブチル等が挙げられる。

【0045】

C₁₋₂₀アルキル基としては、直鎖、分岐もしくはC₃₋₂₀シクロアルキル基であってよく、例えば、上記C₁₋₆アルキル基に挙げた置換基に加えて、n-ヘプチル、2-c-ペニチルエチル、n-オクチル、2-c-ヘキシルエチル、3-c-ペニチル-n-ブロピル、n-ノニル、3-c-ヘキシル-n-ブロピル、4-c-ペニチル-n-ブチル、n-デシル、4-c-ヘキシル-n-ブチル、5-c-ペニチル-n-ペニチル、n-ウンデシル、5-c-ヘキシル-n-ペニチル、6-c-ペニチル-n-ヘキシル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペニタデシル、n-ヘキサデシル、n-ヘプタデシル、n-オクタデシル、n-ノナデシル及びn-エイコシル等が挙げられる。

【0046】

C₂₋₆アルケニル基としては直鎖又は分岐のものが含まれ、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-1-エテニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-エチルエテニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-ペニテニル、2-ペニテニル、3-ペニテニル、4-ペニテニル、1-n-ブロピルエテニル、1-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-エチル-2-プロペニル、2-メチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、3-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、3-メチル-3-ブテニル、1-ジメチル-2-プロペニル、1-i-ブロピルエテニル、1, 2-ジメチル-1-プロペニル、1, 2-ジメチル-2-プロペニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-メチル-1-ペニテニル、1-メチル-2-ペニテニル、1-メチル-3-ペニテニル、1-メチル-4-ペニテニル、1-n-ブチルエテニル、2-メチル-1-ペニテニル、2-メチル-2-

ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、2-n-プロピル-2-プロペニル、3-メチル-1-ペンテニル、3-メチル-2-ペンテニル、3-メチル-3-ペンテニル、3-メチル-4-ペンテニル、3-エチル-3-ブテニル、4-メチル-1-ペンテニル、4-メチル-2-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、4-メチル-4-ペンテニル、1,1-ジメチル-2-ブテニル、1,1-ジメチル-3-ブテニル、1,2-ジメチル-1-ブテニル、1,2-ジメチル-2-ブテニル、1,2-ジメチル-3-ブテニル、1-メチル-2-エチル-2-プロペニル、1-s-ブチルエテニル、1,3-ジメチル-1-ブテニル、1,3-ジメチル-2-ブテニル、1,3-ジメチル-3-ブテニル、1-i-ブチルエテニル、2,2-ジメチル-3-ブテニル、2,3-ジメチル-1-ブテニル、2,3-ジメチル-2-ブテニル、2,3-ジメチル-3-ブテニル、2-i-プロピル-2-プロペニル、3,3-ジメチル-1-ブテニル、1-エチル-1-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-n-プロピル-1-プロペニル、1-n-プロピル-2-プロペニル、2-エチル-1-ブテニル、2-エチル-2-ブテニル、2-エチル-3-ブテニル、1,1,2-トリメチル-2-プロペニル、1-t-ブチルエテニル、1-メチル-1-エチル-2-プロペニル、1-エチル-2-メチル-1-プロペニル、1-エチル-2-メチル-2-プロペニル、1-i-プロピル-1-プロペニル及び1-i-プロピル-2-プロペニル等が挙げられる。

【0047】

C_2-6 アルキニル基としては直鎖又は分岐のものが含まれ、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-2-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、3-メチル-1-ブチニル、1,1-ジメチル-2-プロピニル、2-エチル-2-プロピニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-メチル-2-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、1-メチル-4-ペニチニル、2-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-4-ペニチニル、3-メチル-1-ペニチニル、3-メチル-4-ペニチニル、4-メチル-1-ペニチニル、4-メチル-2-ペニチニル、1,1-ジメチル-2-ブチニル、1,1-ジメチル-3-ブチニル、1,2-ジメチル-3-ブチニル、2,2-ジメチル-3-ブチニル、3,3-ジメチル-1-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、1-n-プロピル-2-プロピニル、2-エチル-3-ブチニル、1-メチル-1-エチル-2-プロピニル及び1-i-プロピル-2-プロピニル等が挙げられる。

【0048】

C_{1-3} アルコキシ基としては、直鎖、分岐もしくは C_3 シクロアルコキシ基であってよく、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ及びc-プロポキシ等が挙げられる。

【0049】

C_{1-6} アルコキシ基としては、直鎖、分岐もしくは C_3-6 シクロアルコキシ基であってよく、例えば、上記 C_{1-3} アルコキシ基に挙げた置換基に加えて、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、c-ブトキシ、n-ペニチルオキシ、1-メチル-n-ブトキシ、2-メチル-n-ブトキシ、3-メチル-n-ブトキシ、1,1-ジメチル-n-ブロポキシ、c-ペニチルオキシ、2-メチル-c-ブトキシ、n-ヘキシルオキシ、1-メチル-n-ペニチルオキシ、2-メチル-n-ペニチルオキシ、1,1-ジメチル-n-ブトキシ、1-エチル-n-ブトキシ、1,1,2-トリメチル-n-ブロポキシ、c-ヘキシルオキシ、1-メチル-c-ペニチルオキシ、1-エチル-c-ブトキシ及び1,2-ジメチル-c-ブトキシ等が挙げられる。

【0050】

C_{2-6} アルキレン基としては、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン及びヘキシレン等が挙げられる。

【0051】

5、6又は7員環としては、c-ペニチル、c-ヘキシル及びc-ヘプチルが挙げられる。

【0052】

好みしい R^1 及び R^2 としては以下のものが挙げられる。

1. R^1 及び R^2 が一緒になって $-CR^5R^6-CR^7R^8-$ 、 $-CR^5R^6-CR^7$

$R^8 - CR^9 R^{10}$ 又は $-CR^5 R^6 - CR^7 R^8 - CR^9 R^{10} - CR^{11} R^{12} -$ ($R^5 \sim R^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子若しくは C_{1-6} アルキル基を意味するか又は何れか2つが一緒になって置換している炭素原子と共に5、6又は7員環を形成してもよい。)。

2. R^1 及び R^2 が一緒になって $-CR^5 R^6 - CR^7 R^8 - CR^9 R^{10} - (R^5 \sim R^{10}$ が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。)。

3. R^1 及び R^2 が一緒になって $-CH_2 - C(CH_3)_2 - CH_2$ 又は $-CH_2 CH_3 - CH_2 - CH_2 CH_3$ 。

4. R^1 及び R^2 がそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されてもよい。)、 C_{2-6} アルケニル基又は C_{2-6} アルキニル基 (該 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されてもよい。) で置換されていてもよい。) で置換されてもよい。)。

5. R^1 及び R^2 がそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基。

6. R^1 及び R^2 が共にメチル又はエチル。

【0053】

好ましい X^1 及び X^2 としては以下のものが挙げられる。

1. X^1 及び X^2 が共にO。

【0054】

好ましい A_r としては、以下のものが挙げられる。

1. フェニル、4-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル及び2, 3-ジクロロフェニル。

2. フェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル及び2, 3-ジクロロフェニル。

3. フェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル及び2-トリフルオロメチルフェニル。

4. フェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル及び2-トリフルオロメチルフェニル。

【0055】

好ましい R^a としては以下のものが挙げられる。

1. C_{1-6} アルキル基。

2. メチル。

【0056】

好ましい R^b としては以下のものが挙げられる。

1. C_{1-6} アルキル基、CN及びNH₂。

2. メチル、CN及びNH₂。

3. $-L^2-NR^{16}R^{17}$ (R^{16} 及び R^{17} は、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されてもよい。) で置換されてもよい。) 又はフェニル基 (該フェニル基は、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されてもよい。) を意味し、 L^2 は、 C_{2-6} アルキレン基 (該 C_{2-6} アルキレン基は、 C_{1-3} アルキル基又はフェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基又は C_{1-3} アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。) によって任意に置換されてもよい。) を

意味する。)、 $\text{CH}_2\text{O}-\text{L}^2-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 及び $-\text{L}^2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NR}^{16}$ 。

4. $\text{CH}_2\text{O}-\text{L}^2-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 。

5. $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。

【0057】

好ましいYとしては以下のものが挙げられる。

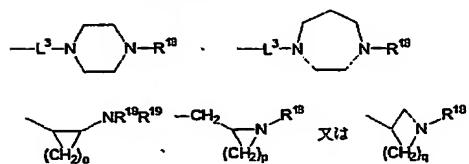
1. C_{1-20} アルキル基 (該 C_{1-20} アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、 C_{2-6} アルケニル基又は C_{2-6} アルキニル基 (該 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。)。

2. メチル、エチル、i-プロピル、i-ブチル及びメトキシエチル。

3. $-\text{L}^3-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ (R^{18} 及び R^{19} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) 又はフェニル基 (該フェニル基は、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) を意味し、 L^3 は、 C_{2-6} アルキレン基 (該 C_{2-6} アルキレン基は、 C_{1-3} アルキル基又はフェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基又は C_{1-3} アルコキシ基によつて任意に置換されてもよい。) によって任意に置換されていてもよい。) を意味する。)

【0058】

【化4】



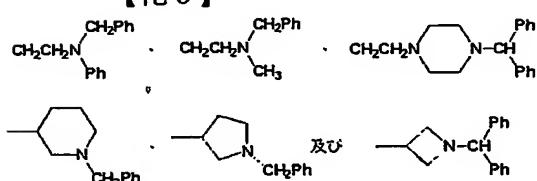
【0059】

(o 及び p は、それぞれ独立して 3 又は 4 を意味し、q は、1、2 又は 3 を意味する。)

4.

【0060】

【化5】



【0061】

本発明に使用される光学活性 1, 4-ジヒドロピリジン化合物は、塩の形成可能な化合物であるときはその医薬的に許容し得る塩も有効成分として用いることができる。

【0062】

医薬的に許容し得る塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、グルコン酸塩及びサリチル酸塩等が挙げられる。

【0063】

好ましくは、塩酸塩及びメタンスルホン酸塩が挙げられる。

【0064】

溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば、特に限定されるものではなく、具体的には、水和物及びエタノール和物等を挙げることができる。

【0065】

本発明に使用される光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤、該T型カルシウムチャネル阻害剤を含有する医薬又は該T型カルシウムチャネル阻害剤を含有するT型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の治療薬は、通常錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤などの経口投与剤、直腸投与剤、経鼻吸収剤、経膣吸収剤等の経粘膜吸収剤、経肺吸収剤、吸入剤、点眼剤、経皮吸収剤あるいは注射剤として投与できる。本剤は1個の治療剤として、あるいはほかの治療剤との混合物として投与できる。それらは単体で投与してもよいが、一般的には医薬組成物の形態で投与する。それらの製剤は、薬理的、製剤学的に許容しうる添加物を加え、常法により製造することができる。すなわち、経口剤には通常の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、可塑剤、コーティング剤などの添加物を使用することができる。経口用液剤は、水性または油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ、エリキシルなどの形態であってもよく、あるいは使用前に水またはほかの適当な溶媒で調製するドライシロップとして供されてもよい。前記の液剤は、懸濁化剤、香料、希釈剤あるいは乳化剤のような通常の添加剤を含むことができる。直腸内投与する場合は座剤として投与することができる。坐剤はカカオ脂、ラウリン脂、マクロゴール、グリセロゼラチン、ウイテップゾール、ステアリン酸ナトリウムまたはそれらの混合物など、適当な物質を基剤として、必要に応じて乳化剤、懸濁化剤、保存剤などを加えることができる。注射剤は、水性あるいは用時溶解型剤形を構成しうる注射用蒸留水、生理食塩水、5%ブドウ糖溶液、プロピレン glycoleなどの溶解剤ないし溶解補助剤、pH調節剤、等張化剤、安定化剤などの製剤成分が使用される。

【0066】

本発明の薬剤をヒトに投与する場合は、その投与量を患者の年齢、状態により決定するが通常成人の場合、経口剤あるいは直腸内投与では0.1～1000mg/ヒト/日程度、注射剤で0.05mg～500mg/ヒト/日程度である。これらの数値はあくまでも例示であり、投与量は患者の症状にあわせて決定されるものである。

【0067】

本発明を使用する場面としては、T型カルシウムチャネル阻害活性を有する化合物を使用することにより病態の改善が期待できる場面が挙げられる。具体的には、心肥大、心不全、心筋症、心房細動をはじめとする頻脈性不整脈、動脈硬化、腎炎・腎症をはじめとする腎障害、腎不全、炎症および浮腫、高アルドステロン血症、神経因性疼痛、てんかん等の治療や予防に有用である。

【0068】

式(1)で表される光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物は、特開平01-113398号公報、特開平02-011592号公報、Chem. Pharm. Bull., 40(9), 2377-2381 (1992) 及びChem. Pharm. Bull., 40(9), 2370-2376 (1992) に記載の方法を参考に製造することができる。

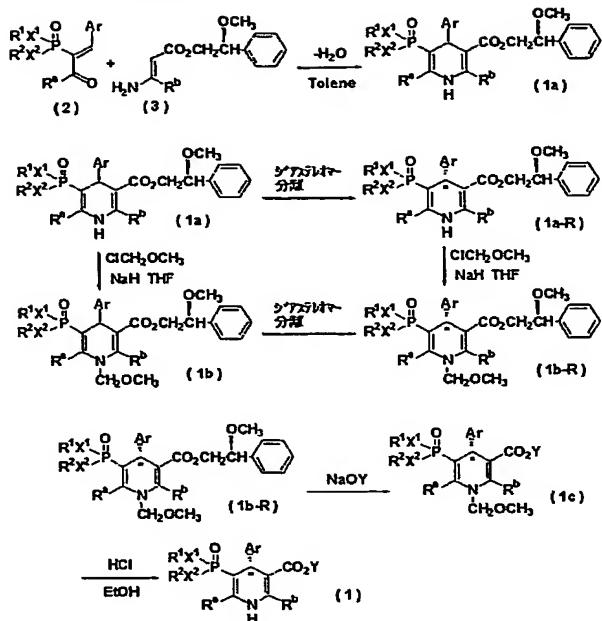
【0069】

製造方法をスキーム1に示した。

スキーム1

【0070】

【化6】



【0071】

(式中、R¹、R²、X¹、X²、R^a、R^b、Ar、Y及び*は、前記と同様である。)

はじめに、スチリルホスホネート(2)及び光学活性アミノクロトン酸誘導体(3)を共沸脱水条件下トルエン中で加熱し、1,4-ジヒドロピリジン誘導体(1a)とする。

【0072】

次に、1,4-ジヒドロピリジン誘導体(1a)を結晶化又はクロマトグラフィー等でジアステレオマー分離を行い、(1a-R)とし、メトキシメチル化を行うか、又は、メトキシメチル化を行い、(1b)とした後に結晶化又はクロマトグラフィー等でジアステレオマー分離を行い、(1b-R)とする。

【0073】

続いて、エステル交換を行い、塩化水素でメトキシメチル基を脱離することにより、式(1)の光学活性1,4-ジヒドロピリジン化合物を製造することができる。

【0074】

又、特開昭59-161392号公報、特開昭60-69089号公報、特開昭60-248693号公報、特開昭60-258194号公報、特開昭61-30591号公報、特開昭61-37793号公報、特開昭61-63688号公報、特開昭61-210092号公報、特開昭61-254596号公報、特開昭62-169795号公報、特開昭62-169796号公報、特開昭62-195392号公報、特開昭63-68591号公報、特開昭63-233992号公報、特開平01-113398号公報、特開平01-275591号公報、Chem. Pharm. Bull., 40(9), p.2362-2369, (1992)及びChem. Pharm. Bull., 40(9), p.2370-2376, (1992)に記載の製造法に従って、ラセミの1,4-ジヒドロピリジン化合物を製造した後、光学活性カラムを用いてHPLCで分離することによっても光学活性1,4-ジヒドロピリジン化合物を製造することができる。

【実施例】

【0075】

以下、本発明を実施例にて詳述するが、本発明は、これらの実施例に何ら限定されるものではない。

【0076】

実施例に使用したエホニジピン(1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-5-(5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-4-(3-ニトロフェニル)-3-ピリジンカルボン酸-2-[ベンジル(フェニル)アミノ]エチ

ルエステル) の R 体及び S 体は、特開昭 63-233992 号公報の実施例 25 に記載の方法に従ってラセミのエホニジピンを合成した後、光学異性体分離カラムで HPLC 分取したものを用いた。

【0077】

HPLC 分取条件

カラム：CHIRALCEL OC (ダイセル化学工業(株)社製)

カラムサイズ：20 cm φ × 50 cm

溶離液：メタノール

カラム温度：室温

流速：760 mL/min

【0078】

尚、実施例に使用した上記以外の化合物は、以下のようにして合成した。

【0079】

ジヒドロピリジン環の 5 位がジエチルホスホニル (Z 2) である化合物については、特開昭 60-69089 号公報及び特開昭 60-248693 号公報に記載の製造法を参考にして製造した。

【0080】

ジヒドロピリジン環の 5 位が 5, 5-ジメチル-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-イル (Z 1) である化合物については、特開昭 62-169795 号公報及び Chem. Pharm. Bull., 40(9), p. 2362-2369, (1992) に記載の製造法を参考にして製造した。

【0081】

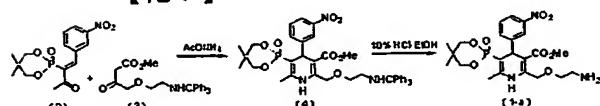
ジヒドロピリジン環の 5 位が 4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-イル (Z 3, Z 4) である化合物については、特開昭 63-68591 号公報及び Chem. Pharm. Bull., 40(9), p. 2370-2376, (1992) に記載の製造法を参考にして製造した。

【0082】

又、以下に示す化合物 (1-a) は、以下に示す方法にて製造した。

【0083】

【化7】



【0084】

化合物 (3) 8.05 g (19.3 mmol), 酢酸アンモニウム 1.64 g (21.3 mmol), エタノール 80 ml を混合し、45分間加熱還流した。得られた反応液に化合物 (2) 7.23 g (21.3 mmol) を加え、更に3時間加熱還流した。冷却後、減圧下にて溶媒を留去し、トルエン100 ml、10% 炭酸ナトリウム水溶液 50ml を加え、振とう後、静置、分液した。有機層を20% 食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム(無水)で乾燥後に減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル4:1, V/V~酢酸エチル)で精製したところ、6.04 g (収率 42%) の化合物 (4) を黄色アモルファスとして得た。

(化合物 (3) は、EP 0599220 A1 に記載の方法に従って製造した。)

【0085】

MS m/z: 738 (M⁺ +1), ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.87 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.39 (3H, d), 2.42 (2H, t), 3.51-3.73 (4H, m), 3.69 (3H, s), 4.21-4.31 (2H, m), 4.56 (1H, d), 4.70 (1H, d), 4.93 (1H, d), 7.17-7.49 (16H, m), 7.62 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.11 (1H, m).

【0086】

化合物 (4) 500 mg (0.678 mmol) をメタノール 5 ml に溶解し、10% HCl-MeOH 500 mg (1.37 mmol) を加えて2.5時間加熱還流した。放冷後、減圧下で溶媒を留去し、クロロ

ホルム20 ml、10% 炭酸ナトリウム水溶液 10 ml を加えて振とう後、静置、分液した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウム（無水）で乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル20:1～酢酸エチル、その後クロロホルム-メタノール5:1, V/V) で精製したところ、216 mg (収率 64%) の化合物（1-a）を黄色油状物として得た。

【0087】

MS m/z:495 (M^+) , 1H -NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.89 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.46 (3H, d), 3.00-3.03 (2H, m), 3.54-3.74 (4H, m), 3.68 (3H, s), 4.09-4.27 (2H, m), 4.61 (1H, d), 4.66 (1H, d), 4.89 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.65 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.10 (1H, m), 8.47 (1H, brm).

【0088】

薬理試験例1 (哺乳動物細胞 (BHK cells) に発現させたL型およびT型Caチャネルに及ぼす影響)

試験方法

試験は、Wakamori M et al. の方法 (Wakamori M et al.: J Biol Chem 273, 34857-34867, 1998) に準じて、L型CaチャネルあるいはT型Caチャネル (α_{1G}) (Perez-Reyes E.: J Bioenerg Biomembr 30, 313-318, 1998) を発現させたBHK(baby hamster kidney)細胞を用いてwholecell patch clamp法による電気生理学的評価を行った。各Caイオン電流は、膜電位-80mVに保持した細胞に脱分極パルス (L型Caチャネルは10mV、T型Caチャネルは-20mV) を与えた時の内向き電流としてパッチクランプアンプを介して測定した。エホニジピンの光学活性体R体、S体は、細胞外測定溶液中に溶解して灌流して適用し、適用5分後のCaイオン電流の変化を測定した。結果は、溶媒対照のCa電流量 (100%) に対する発明化合物のCa電流量抑制率 (%) で表した。

【0089】

エホニジピンR体 (平均値±SE)

Caチャネルタイプ	濃度 (μM)	阻害率 (%)	例数
T型	0.1	19.4±4.88	4
	1	41.7±5.3	6
	10	72.7±5.6	8
L型	10	2.2±3.4	4

【0090】

エホニジピンS体 (平均値±SE)

Caチャネルタイプ	濃度 (μM)	阻害率 (%)	例数
T型	0.1	7.7	1
	1	42.9±8.4	6
	10	75.6±7.1	3
L型	1	55.6±7.1	2

【0091】

結果

エホニジピン光学活性体R体はT型Caチャネルに対して0.1 μM 以上の濃度で濃度依存的な阻害作用を示しL型Caチャネルに対しては10 μM でも阻害作用を示さなかった。一方、S体はL型Caチャネルに対して1 μM で55.6±7.1%と強力な阻害作用を示した。これらの結果から、エホニジピンR体はT型Caチャネルに選択性が高いことが判った。

【0092】

又、L型Caチャネル阻害作用は、一方の光学活性体（S体）のみに発現しているのに対して、T型Caチャネル阻害作用は、両方の光学活性体に同等に発現していた。このことより、もしラセミ体でT型Caチャネル阻害作用を示す1, 4-ジヒドロピリジン化合物が見出されれば、その光学活性体の一方（R体）は、T型Caチャネルに選択性が高い化合物になるであろうことが示唆された。

【0093】

薬理試験例2（哺乳動物細胞（BHK cells）に発現させたT型Caチャネルに及ぼす影響）

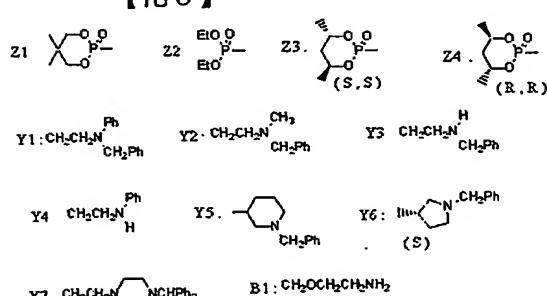
薬理試験例1と同様の方法により、各薬物濃度 $10\ \mu M$ におけるT型カルシウムチャネルの阻害率を測定し、表に示した。

【0094】

尚、表中に使用したZ1～Z4、Y1～Y7、B1及びA1～A7は、以下の意味を表す。

【0095】

【化8】

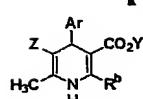


【0096】

A1: 3-ニトロフェニル、A2: 3-クロロフェニル、A3: 2-ニトロフェニル、A4: 2-メトキシフェニル、A5: 3-メトキシフェニル、A6: フェニル、A7: 3-トリフルオロメチルフェニル

【0097】

【化9】



【0098】

Z	Ar	Y	R ^b	4位立体	備考	阻害率 (%)	例数
Z1	A2	Y1	メチル	ラセミ		17.8	1
Z1	A3	Y1	メチル	ラセミ		29.9	2
Z1	A4	Y1	メチル	ラセミ		51.0	1
Z1	A5	Y1	メチル	ラセミ		38.4	3
Z1	A6	Y1	メチル	ラセミ		38.0	2
Z2	A1	Y1	メチル	ラセミ		38.8	1
Z2	A7	Y2	メチル	ラセミ	HCl塩	49.9	3
Z1	A1	Y3	メチル	ラセミ		39.2	2
Z1	A1	Y4	メチル	ラセミ		55.3	2
Z1	A1	Y2	メチル	ラセミ		77.0	2
Z1	A1	Y5	メチル	ラセミ		39.0	3
Z1	A1	Y6	メチル	ラセミ		41.8	2
Z3	A1	Y7	メチル	ラセミ	2HCl塩	81.0	4
Z4	A1	Y7	メチル	(-)体		65.2	2
Z1	A1	Y7	メチル	ラセミ		47.3	2
Z1	A1	メチル	B1	ラセミ		29.9	1

【0099】

上記の化合物は、ラセミ体でT型カルシウムチャネル阻害作用を示したため、その光学活性体の一方（R体：L型カルシウムチャネル阻害作用を示さない）は、選択的なT型カルシウムチャネル阻害作用を示す化合物になると考えられる。

【0100】

製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する

成分 式 (1) で表される化合物	1 0 m g
乳糖	7 0 0 m g
コーンスターチ	2 7 4 m g
H P C - L	1 6 m g
	1 0 0 0 m g

式 (1) で表される化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L) 水溶液を添加し、練合、造粒（押し出し造粒 孔径 0.5~1mm）した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい (12/60 メッシュ) で篩過し顆粒剤を得る。

【0101】

製剤例 2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分 式 (1) で表される化合物	1 0 m g
乳糖	7 9 m g
コーンスターチ	1 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 m g
	1 0 0 m g

式 (1) で表される化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを V 型混合機にて混合する。10倍散 100 m g を 5 号硬ゼラチンカプセルに充填する

【0102】

製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分 式 (1) で表される化合物	1 5 m g
乳糖	9 0 m g
コーンスターチ	4 2 m g
H P C - L	3 m g
	1 5 0 m g

式 (1) で表される化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L) 水溶液を添加し、練合、造粒した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい (12/60 メッシュ) で篩過し整粒し、その 150 m g を 4 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

【0103】

製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分 式 (1) で表される化合物	1 0 m g
乳糖	9 0 m g
微結晶セルロース	3 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	5 m g
CMC-Na	1 5 m g

150mg

式(1)で表される化合物と乳糖と微結晶セルロース、CMC-Na(カルボキシメチルセルロースナトリウム塩)を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウムを添加し、製剤用混合末を得る。本混合末を直打し150mgの錠剤を得る。

【0104】

製剤例5

静脈用製剤は次のように製造する。

式(1)で表される化合物 100mg

飽和脂肪酸グリセリド 1000ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

【産業上の利用可能性】

【0105】

本発明化合物は、選択的なT型カルシウムチャネル阻害作用を有することから、血圧、心機能およびQuality of Lifeに悪影響を与えることなく心肥大、心不全、心筋症、心房細動をはじめとする頻脈性不整脈、動脈硬化、腎炎・腎症をはじめとする腎障害、腎不全、浮腫、炎症、高アルドステロン血症、神経因性疼痛、てんかんの治療に使用できると考えられる。従って、本発明は、有効、安全かつQuality of Lifeを考慮した上記疾患に対する治療薬を提供することができる。

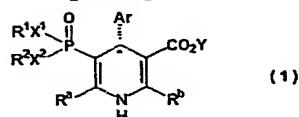
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 T型カルシウムチャネル阻害剤を提供する。

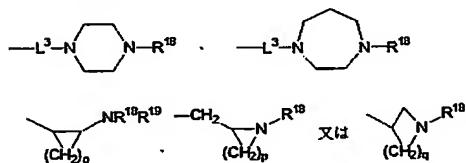
【解決手段】 式(1)

【化1】



[式中、R¹及びR²は、それぞれ独立して、C₁-₆アルキル基又は、R¹及びR²が一緒になって-CR⁵R⁶-CR⁷R⁸-、-CR⁵R⁶-CR⁷R⁸-CR⁹R¹⁰-若しくは-CR⁵R⁶-CR⁷R⁸-CR⁹R¹⁰-CR¹¹R¹²-等を意味し、X¹及びX²は、それぞれ独立して、O又はNR¹³を意味し、Arは、置換されてもよいフェニル基等を意味し、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、C₁-₆アルキル基、-L²-NR¹⁶R¹⁷、CH₂O-L²-NR¹⁶R¹⁷、CN、-L²-N(CH₂CH₂)₂NR¹⁶又はNR¹⁶R¹⁷等を意味し、Yは、C₁-₂アルキル基、-L³-NR¹⁸R¹⁹、

【化2】



を意味し、*は、Rの絶対配置を意味する。]で表される光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【選択図】 なし

特願 2003-393893

出願人履歴情報

識別番号 [000003986]

1. 変更年月日 1990年 8月29日

[変更理由] 新規登録

住所 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1
氏名 日産化学工業株式会社